

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本移植学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	7位 (全 8 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	[[S)-2-[4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル]-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル]ホスホン酸(Cidofovir: シドフォビル)
	販売名	Vistide: ビスタイド
	会社名	Gilead 社 (米国)
	国内関連学会	日本臨床腎移植学会 (選定理由) 当該疾患の大部分が腎移植患者であり、これを専ら扱う学会であるため
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	ポリオーマウイルス腎症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	0.25~1.0mg/kg、1週から3週に1回点滴静注
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ポリオーマウイルス腎症のほとんどが発生する腎移植後においてこれが適切に治療されなければ、移植腎喪失に至る可能性が極めて高く、その場合腎代替療法（再移植、血液透析、腹膜透析）を行わねば生命を維持できないため。</p> <p>また、腎以外の臓器移植の免疫抑制下でのポリオーマウイルス腎症の報告は少ないもの、腎移植後と同様適切に治療されなければ慢性腎不全となり腎代替療法（腎移植、血液透析、腹膜透析）を要する可能性が高いため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>新規免疫抑制剤の開発により臓器移植における拒絶反応は減少し、治療成績は著しく向上している。しかし強力な免疫抑制剤の導入により新たな日和見感染症が問題となってきている。ポリオーマウイルス腎症もその一つであり、シドフォビルはこの治療に有効であるとの報告が2004年より欧米で見られている。本邦でも2008年より著効例の報告が見られ、2009年の米国のガイドラインにはその使用につき言及されており、当該薬剤は臓器移植後のポリオーマウイルス腎症のコントロールに不可欠な薬剤と考えられる。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="410 1798 1382 2020"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>Gilead 社</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> <td>AIDSにおけるサイトメガロウイルス網膜炎</td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量</td> <td>・血清 Cr ≤ 1.5mg/dl の場合 (導入療法) 5mg/kg 週1回を2週継続</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	販売名（企業名）	Gilead 社		効能・効果	AIDSにおけるサイトメガロウイルス網膜炎		用法・用量	・血清 Cr ≤ 1.5mg/dl の場合 (導入療法) 5mg/kg 週1回を2週継続
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）												
米国	販売名（企業名）	Gilead 社											
	効能・効果	AIDSにおけるサイトメガロウイルス網膜炎											
	用法・用量	・血清 Cr ≤ 1.5mg/dl の場合 (導入療法) 5mg/kg 週1回を2週継続											

			(維持療法) 5mg/kg を 2 週に 1 回で継続 血清 Cr0.3-0.4mg/dl の上昇で 5mg/kg から 3mg/kg に減量 血清 Cr \geq 0.5mg/dl の上昇で投与中止 ・血清 Cr $>$ 1.5mg/dl の場合 投与禁忌	
		備考		
	英国	販売名 (企業名)	Gilead 社	
		効能・効果	AIDS におけるサイトメガロウイルス網膜炎	
		用法・用量	(導入療法) 5mg/kg 週 1 回を 2 週継続 (維持療法) 5mg/kg を 2 週に 1 回で継続	
		備考		
	独国	販売名 (企業名)	Gilead 社	
		効能・効果	AIDS におけるサイトメガロウイルス網膜炎	
		用法・用量	(導入療法) 5mg/kg 週 1 回を 2 週継続 (維持療法) 5mg/kg を 2 週に 1 回で継続	
		備考		
	仏国	販売名 (企業名)	Gilead 社	
		効能・効果	AIDS におけるサイトメガロウイルス網膜炎	
		用法・用量	(導入療法) 5mg/kg 週 1 回を 2 週継続 (維持療法) 5mg/kg を 2 週に 1 回で継続	
		備考		
	加国	販売名 (企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	該当なし	
	豪国	販売名 (企業名)	Gilead 社	
		効能・効果	AIDS におけるサイトメガロウイルス網膜炎	
		用法・用量	(導入療法) 5mg/kg 週 1 回を 2 週継続 (維持療法) 5mg/kg を 2 週に 1 回で継続	
		備考		
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
米国		ガイドライン名	米国移植学会 Infectious Disease Guideline (2009) [1]	
	効能・効果 (または効能・	適切な免疫抑制剤減量によっても血中ウイルス量高レベルを維持する BK ウイルス感染症患者		

該当国の標準的使用内容を記載する。		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	0.25~1.0mg/kg、1週から3週1回点滴静注
		ガイドラインの根拠論文	Vats A, et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus associated nephropathy in children and adults. <i>Transplantation</i> 2003; 75: 105-112. [2] Araya CE, et al. Intermediate dose cidofovir does not cause additive nephrotoxicity in BK virus allograft nephropathy. <i>Pediatr Transplant</i> 2008; 12: 790-795. [3] Wadei HM, et al. Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN). <i>Am J Transplant</i> 2006; 6(5 Pt 1): 1025-1032. [4] Josephson MA, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. <i>Transplantation</i> 2006; 81: 704-710. [5] Wu SW, et al. The effect of low-dose cidofovir on the long-term outcome of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009; 24: 1034-1038. [6] Rinaldo CH, et al. Antivirals for the treatment of polyomavirus BK replication. <i>Expert Rev Anti Infect Ther</i> 2007; 5: 105-115. [7] Kuypers DR, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. <i>Am J Transplant</i> 2005; 5: 1997-2004. [8] Kuypers DR, et al. A single-centre study of adjuvant cidofovir therapy for BK virus interstitial nephritis (BKVIN) in renal allograft recipients. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2009; 63: 417-419. [9]
		備考	
	英国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		

	備考	標準的使用なし
独国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論文	
	備考	標準的使用なし
仏国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論文	
	備考	標準的使用なし
加国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	標準的使用なし

	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	標準的使用なし

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) 海外における本剤のポリオーマウイルス腎症（BK 腎症）に対する報告状況を調べるために、Pubmed において“Cidofovir” AND “BK Nephropathy” で文献を検索したところ 75 件が該当（平成 23 年 9 月 11 日現在）。このうち基礎研究に関するものが 5 件、総説が 21 件、単施設の臨床使用報告が 42 件（内腎移植 36 件、腎以外の移植 6 件）、サーベイの報告 1 件、その他 6 件であった。このうち英語総説が 17 件で、ポリオーマウイルス腎症（BK ウイルス腎症）の治療につき詳細な記載のある文献 3 件と、単施設の臨床使用報告のうち比較試験の 1 件を選択した。
- 2) 国内における本剤のポリオーマウイルス腎症（BK 腎症）に対する報告状況を調べるために、医中誌 Ver.4 において“シドフォビル” AND “BK ウイルス” で 1983 年～2011 年の文献を検索したところ 8 件が該当（平成 23 年 9 月 11 日現在）。総説が 4 件、単施設の臨床使用報告が 4 件であった。また、これ以外に国内学会抄録集に 2 件の臨床使用報告が見られた。

<海外における臨床試験等>

- 1) 無作為化比較試験は存在しないものの 2 報の単施設比較試験の報告があった。これらは同一施設のもので、このうち詳細なものによると 21 例の腎移植

後のBK腎症に対し、免疫抑制減量に加え低用量のシドフォビルを投与した群（8例）とシドフォビルを投与しなかった群（13例）を比較したところ、投与群では平均 24.8 カ月の観察期間でグラフト機能廃絶がなかったのに対し、非投与群では平均 8 カ月の観察期間で 9 例のグラフト機能廃絶があった。この選ばれたグループでは低用量のシドフォビルの投与がグラフト生着の延長とグラフト機能の安定化に寄与したと結論付けている。〔8〕

<日本における臨床試験等>

1) なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

メタ・アナリシスの報告はなく以下に代表的な Peer-reviewed journal の総説を挙げる。

1) 「現時点で免疫抑制剤の減量にシドフォビル、レフルノミドを追加することのグラフト生着に対する有利な点は見られない。しかし、エビデンスが希少であり、早急に適切な無作為臨床試験を行いこの重大な状況に対し適切な治療を見出す必要がある。」との記載があり。〔10〕

2) 「ポリオーマウイルス関連腎症に対し米国 FDA で承認された抗ウイルス治療は存在しない。抗ウイルス薬シドフォビルはげっ歯類のポリオーマウイルスに対し *in vitro* で有効であり、低容量で何名かの患者に対し腎毒性を最小限にするような努力のもと使われている。」との記載があり。〔11〕

3) 「尿細胞診と血中 BK ウイルス測定を用いた診断戦略はポリオーマウイルス関連腎症の早期診断を可能にし、治療介入の成功率を上げた。症例の蓄積はシドフォビルの有効性が特に免疫抑制剤の減量とともに行ったときに有効であるかもしれないこと示唆している。」との記載があり。〔12〕

以上、無作為化比較試験が行われていないため、海外の総説ではシドフォビルの有効性につきエビデンスに基づき実証しているものは無い。しかし、ポリオーマウイルス腎症（BK 腎症）に対し広く臨床使用されていることと、無作為臨床試験の必要性が述べられている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Handbook of Kidney Transplantation (Danovitch GM 編、Lippincott Williams & Wilkins, 4th edition, 2005) 〔13〕

BK ウイルスの管理の要点は免疫抑制剤の減量と注意深い拒絶反応のモニタリングである。レフルノミド、シドフォビル、IVIg (ガンマグロブリン療法)、ステロイドに臨床的有効性が見られるかもしれない。

2) サンフォード感染症治療ガイド 2011 (Gilbert DN 他編、Antimicrobial Therapy Inc., 2011) 〔14〕

免疫不全患者での BK ウイルスによる腎障害と出血性膀胱炎に対する治療

- ①まずフルオノキノロン系抗菌薬
- ②IVIg（ガンマグロブリン療法）500mg/kg 静注
- ③レフルノミド 100mg 経口 1 日 1 回・3 日その後 10-20mg 経口 1 日 1 回
- ④上記のすべて抵抗性の場合 Cidofovir

<日本における教科書等>

- 1) 腎移植のすべて（高橋公太編、メディカルビュー社、2009）[15]
BK ポリオーマに有効な抗ウイルス薬である cidofovir はわが国では未承認で、使用する際には個人輸入が必要である。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国移植学会の Infectious Disease Guideline（2009）に適切な免疫抑制剤減量によっても血中ウイルス量が高レベルで継続するBKウイルス感染症患者に対し抗ウイルス療法を考慮する旨の記載が以下のようにあり。[1]

「しかしながら、適切な免疫抑制剤の減量を凌駕するような抗ウイルス効果を持った薬剤使用に関しエビデンスを供するような無作為試験は存在しない。

シドフォビル（商品名：ビスタイド、Gilead社）はサイトメガロウイルス網膜炎に対しFDAの承認を受けた核酸アナログである。シドフォビルはポリオーマウイルス腎症に対し0.25mg/kgから1.0 mg/kgを1週から3週に1回の間隔でプロベネシッドの併用なしに投与されてきている。患者は2週間に一回の血漿ウイルス量の測定とともに、頻回の血清クレアチニン、白血球数の測定、目の症状、視野計測で厳格にフォローされなければならない。In vitroの研究ではBKウイルスのIC-50またはIC-90は30-40lg/mLとされている。シドフォビルのBKウイルス増殖抑制に対する臨床的有用性に関する文献には諸説あり、明らかに有効性を示すものもあれば[2,3]、有効性が検証できなかった[4-7]とするものもある。

シドフォビル使用症例と非使用症例を比較した研究もあるが無作為比較試験ではない[8,9]。後者の試験では水分負荷の後で1mg/kg緩徐静注を週1回で10週まで投与している。シドフォビル使用例では移植腎喪失率では良好な結果を得ているが(15% vs 73%)、尿中および血漿ウイルス消失率には差を認めていない。この低容量では明らかな腎毒性は認めていないが、他の報告では前部ブドウ膜炎が12-35%に認められている。」

<日本におけるガイドライン等>

- 1) なし

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 臨床試験については実施されておらず、臨床使用実態については3件の論文による報告(各1例報告)があった。

・腎生検で確認され移植腎機能障害を伴うBK腎症に対し、シドフォビル0.25 mg/kgを1000mlの生食で水分負荷した後に1時間以上かけ投与した。2週間隔で8回投与した後、腎生検で尿細管炎、封入体の消失、血中ウイルスの消失、移植腎機能の改善があり、シドフォビルによる有害事象を認めなかった。

[16] (Akioka K, et al. Int J Urol. 2008)

・抗体関連拒絶反応とBK腎症(血中ウイルス陽性を確認)を併発し、血清クレアチニンが5.3mg/dl、まで上昇した症例に対し、拒絶反応に対する治療とシドフォビル(0.25 mg/kg)の投与を行った結果、血清クレアチニンは3mg/dlで安定し、血中BKウイルスは消失した。[17] (Tanabe T, et al. Clin Transplant. 2011)

・腎生検でSV40陽性、血中ウイルス陽性のBK腎症に対し、シドフォビル0.25 mg/kgを2週間隔で計8回投与した。血清クレアチニンが3.05mg/dlから2mg/dlまで低下、血中ウイルスが消失した。(伊藤ら. 今日の移植. 2010)

2) 4例の会議録による臨床使用例が確認された。シドフォビル投与量は4例中記載のある3例で0.25mg/kgが2例、0.5mg/kgが1例であった。投与間隔は1週または2週に1回であった。記載上特に有害上は認められていない。[18]

3) 論文あるいは会議録として未報告であるが、このほかにも国内で少なくとも腎移植後のBK腎症9例に対し使用実態があることが確認された。

以上より本邦ではポリオーマウイルス腎症に対し0.25-0.5mg/kgの欧米同様の低容量が使用され有効例も見られており、有害事象の報告は無かった。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 無作為化比較試験は存在しないものの、上記のガイドラインや総説より、ポリオーマウイルス腎症に対しシドフォビルの有効性が認められており要望は妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 海外で承認された用法・用量はAIDSにおけるサイトメガロウイルス網膜炎に対し、導入療法として5mg/kg週1回を2週継続、維持療法として5mg/kgを2週に1回で継続であるが、ポリオーマウイルス腎症に使用する場合腎機能障害を併存しており、米国のガイドラインや本邦での使用状況に照らし合わせても要望の0.25~1.0mg/kgを1週から3週1回点滴静注は妥当であると思われる。

<臨床的位置づけについて>

1) 上記のガイドラインや総説に照らし合わせ、ポリオーマウイルス腎症に対しては免疫抑制剤の減量を最優先し、セカンドラインとしてフルオノキノロン

系抗菌薬、IVIg（ガンマグロブリン療法）、レフルノミドとともにシドフォビルの使用が考慮されるべきである。しかし、セカンドラインの中での位置づけについては一定の見解がないと思われる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特になし

5. 備考

<要望内容の対象となる国内の推定患者数>
国内の臨床使用症例数が約5年間で少なくとも16例認めたと、これは個人輸入による使用であるため、国内で認可され使用可能となった場合は年間10～20例と推定される。

6. 参考文献一覧

- [1] Hirsch HH, et al. BK Virus in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Supple 4) S136-S146.
- [2] Vats A, et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus associated nephropathy in children and adults. *Transplantation* 2003; 75: 105-112.
- [3] Araya CE, et al. Intermediate dose cidofovir does not cause additive nephrotoxicity in BK virus allograft nephropathy. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 790-795.
- [4] Wadei HM, et al. Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN). *Am J Transplant* 2006; 6(5 Pt 1): 1025-1032.
- [5] Josephson MA, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* 2006; 81: 704-710.
- [6] Wu SW, et al. The effect of low-dose cidofovir on the long-term outcome of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1034-1038.
- [7] Rinaldo CH, et al. Antivirals for the treatment of polyomavirus BK replication. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 105-115.
- [8] Kuypers DR, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1997-2004.
- [9] Kuypers DR, et al. A single-centre study of adjuvant cidofovir therapy for BK virus interstitial nephritis (BKVIN) in renal allograft recipients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 417-419.
- [10] Johnston O, et al. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation*. 2010 May 15; 89(9):1057-70.

- [11] Trofe J, et al. Polyomavirus-associated nephropathy: update of clinical management in kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2006 Jun;8(2):76-85.
- [12] Hirsch HH, et al. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis.* 2003 Oct;3(10):611-23.
- [13] Danovitch GM 編、Handbook of Kidney Transplantation、Lippincott Williams & Wilkins, 4th edition, 2005
- [14] Gilbert DNほか編 サンフォード感染症治療ガイド 2011、Antimicrobial Therapy Inc., 2011
- [15] 高橋公太編、腎移植のすべて メディカルビュー社、2009
- [16] Akioka K, et al. BK virus-associated nephropathy in a kidney transplant recipient successfully treated with cidofovir, the first case in Japan. *Int J Urol.* 2008 Apr;15(4):369-71.
- [17] Tanabe T, et al. BK polyomavirus nephropathy complicated with acute T-cell-mediated rejection in a kidney transplant recipient: a case report. *Clin Transplant.* 2011 Jul;25 Suppl 23:39-43.
- [18] 伊藤泰平ほか. 生体腎移植後のBKウイルス腎症に対しシドフォビルが著効した1例. *今日の移植* 23(6), 760-763, 2010.

[別添資料（添付文書）]

- ① 米国添付文書
- ② 欧州添付文書
- ③ 豪州添付文書